



**PENGARUH PEMBERIAN JUS MENGKUDU  
(*Morinda citrifolia L*)  
DENGAN PEMBERIAN DOSIS BERTINGKAT  
TERHADAP JUMLAH TROMBOSIT  
PADA TIKUS GALUR WISTAR YANG TERPAPAR ASAP ROKOK**

**JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA  
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai derajat  
sarjana strata-1 kedokteran umum**

**MARISA RACHIM  
G2A008110**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
2012**

**LEMBAR PENGESAHAN JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA KTI**

**PENGARUH PEMBERIAN JUS MENGKUDU  
(*Morinda citrifolia L*)  
DENGAN PEMBERIAN DOSIS BERTINGKAT  
TERHADAP JUMLAH TROMBOSIT  
PADA TIKUS GALUR WISTAR YANG TERPAPAR ASAP ROKOK**

Disusun oleh:

**MARISA RACHIM  
G2A008110**

**Telah disetujui**

Semarang, 27 Juli 2012

**Pembimbing 1**

**Pembimbing 2**

**dr. Akhmad Ismail, Msi. Med  
19710828 199702 1 001**

**dr. Neni Susilaningsih, M.Si  
19630128 198902 2 001**

**Ketua Penguji**

**Penguji**

**Dr.dr. Indranila Kustarini S, Sp.PK(K)  
Kes19570512 195703 2 001**

**dr.R.B.Bambang Witjahyo, M.  
19540413 198303 1 002**

# **Pengaruh Pemberian Jus Mengkudu (*Morinda citrifolia L*) dengan Pemberian Dosis Bertingkat terhadap Jumlah Trombosit pada Tikus Galur Wistar yang Terpapar Asap Rokok**

Marisa Rachim \*, Akhmad Ismail \*\*, Neni Susilaningsih \*\*

## **ABSTRAK**

**Latar belakang :** Rokok dapat membentuk radikal bebas seperti *nitric oxide* (NO) yang akan memacu pengeluaran mediator inflamasi dan meningkatkan produksi trombosit. Perubahan jumlah trombosit dan aktivasi trombosit ini akan meningkatkan risiko *cardiac ischaemia*. Mengkudu (*Morinda citrifolia L*) mengandung antioksidan yang dapat mencegah terhadap oksigen radikal bebas dan mempunyai efek anti-inflamasi dibutuhkan untuk menurunkan produksi trombosit yang berlebihan.

**Tujuan :** Membuktikan ada pengaruh pemberian jus mengkudu (*Morinda citrifolia L*) dengan pemberian dosis bertingkat terhadap jumlah trombosit pada tikus yang terpapar asap rokok.

**Metoda :** Penelitian ini adalah penelitian eksperimental *Post Test Only Control Group Design*. Sampel terdiri dari 20 tikus wistar, yang dibagi secara acak menjadi 4 kelompok: Kelompok K diberi diet standar dan tidak diberi mengkudu, kelompok P1, P2, P3 diberi diet standar dan diet mengkudu dengan dosis bertingkat 1ml/hari, 2ml/hari, 4ml/hari setelah diberi paparan asap rokok 2 batang per hari. Perlakuan diberikan selama 30 hari. Hari ke-31 sampel darah retroorbita diambil untuk pemeriksaan jumlah trombosit. Uji statistik menggunakan *One Way Anova*.

**Hasil :** Jumlah trombosit kelompok K (999,40+138,502) lebih tinggi dibanding kelompok P3 (882,60+619,705), P2(843,40+130,378) dan P1(839,20+155,046) mempunyai rerata paling rendah dibanding seluruh kelompok. Uji *One Way Anova* antara kelompok kontrol dan perlakuan tidak terdapat perbedaan bermakna ( $p=0,85$ ,  $p>0,05$ ).

**Kesimpulan :** Tidak terdapat pengaruh pemberian jus mengkudu (*Morinda citrifolia L*) dengan pemberian dosis bertingkat terhadap jumlah trombosit pada tikus yang terpapar asap rokok.

**Kata kunci :** *Morinda citrifolia L*, trombosit, asap rokok.

\* Mahasiswa program pendidikan S1 kedokteran umum Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

\*\* Staf pengajar bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

***The Effect of Noni Juice (Morinda citrifolia L)  
in Grading Dosage on the amount of Platelets  
on Wistar Mice which Exposed by Cigarette Smokes.***

*Marisa Rachim \*, Akhmad Ismail \*\*, Neni Susilaningsih \*\**

**ABSTRACT**

**Background :** Smoking can formed free radicals such as nitric oxide (NO), which would spur inflammatory mediators and increased the production of platelets. Changes in platelets counts and platelet activation would increase the risk of cardiac ischaemia. Noni (*Morinda citrifolia L*) contains antioxidants that can prevent against oxygen free radicals and has anti-inflammatory effect is required to reduce the excessive production of platelets.

**Aim :** the aim of the study was to prove the effect of noni juice in grading dosage on the amount of platelets on wistar mice which were exposed by cigarette smokes.

**Methods :** This study was experimental Post Test Only Control Group Design. Sample consisted of 20 wistar rats, which were divided randomly into four groups: Group K were given a standard diet and given no noni, the P1, P2, P3 were given standard diet and diet a dose of noni-rose 1ml/day, 2ml/day, 4ml/day after being given exposure to cigarette smoke 2 cigarettes per day. Treatment given for 30 days. Day-to-31 blood samples taken for examination retroorbita platelet counts. Statistical test using One Way Anova.

**Results:** Platelet count group K(999,40+138,502) higher than P3 (882,60+619,705), P2(843,40+130,378) and P1(839,20+155,046) has the lowest average compared to the group. One Way Anova test between control and treatment groups there were no significant differences ( $p=0,85$ ,  $p>0,05$ ).

**Conclusions:** there was no effect of noni juice in grading dosage on the amount of platelets on wistar mice which were exposed by cigarette smokes.

**Keywords :** *Morinda citrifolia L*, platelets, smoke cigarettes.

\* Undregraduate Student, Medical Faculty of Diponegoro University

\*\* Histology Departmen Staff, Medical Faculty of Diponegoro University

## PENDAHULUAN

Prevalensi merokok telah meningkat di negara berkembang dan diperkirakan pada abad 21 sejumlah 1 milyar kematian disebabkan oleh penggunaan rokok.<sup>1</sup> Berdasarkan data WHO, terdapat 1,3 Milyar perokok di dunia dan sepertiganya berasal dari populasi global yang berusia 15 tahun ke atas serta 84% diantaranya berasal dari dunia ketiga.<sup>2</sup> Menurut *National Institute for Health and Clinical Excellence*, 24% perokok di Belanda adalah remaja usia 16 tahun dan prevalensinya akan meningkat menjadi 43% pada usia 20 sampai 34 tahun. Rokok dapat menyebabkan kanker paru dan diestimasikan 90% kematian akibat kanker paru di Amerika terjadi pada laki-laki dan 80% pada wanita.<sup>3,4</sup> Di Indonesia diperkirakan bahwa konsumsi rokok setiap tahun mencapai 199 miliar batang rokok atau urutan ke-4 setelah RRC (1679 miliar batang), AS (480 miliar), Jepang (230 miliar), dan Rusia (230 miliar). Dalam 10 tahun terakhir konsumsi rokok di Indonesia mengalami peningkatan sebesar 44,1 %.<sup>5</sup>

Kandungan kimia tembakau yang sudah teridentifikasi jumlahnya mencapai 2.500 komponen, bereaksi dengan komponen lain dan membentuk komponen baru. Di dalam asap rokok kandungan yang berbahaya antara lain nikotin, karbon monoksida, tar dan eugenol untuk rokok kretek.<sup>6,7</sup> Rokok tembakau dapat membentuk radikal bebas seperti *nitric oxide* (NO) yang akan memacu sintesis tromboksan sebagai agen *prothrombic* dan akan menghambat produksi prostasiklin sebagai *antithrombic*.<sup>8</sup> Konsentrasi nikotin dalam plasma akan meningkat 5 ng/ml hingga 24 ng/ml selama merokok dan < 1ng/ml jika tidak merokok.<sup>9</sup> Konsentrasi nikotin dalam plasma yang meningkat akan memicu

simpatis kemudian limpa akan melepaskan trombosit yang distimulus oleh *alfa adrenoceptor* sehingga jumlah trombosit dalam darah meningkat.<sup>10</sup> Perubahan jumlah trombosit dan aktivasi trombosit ini akan meningkatkan risiko *cardiac ischaemia*.<sup>8</sup> Menurut *Suwansaksri et al.*, tidak ada perbedaan yang signifikan jumlah trombosit dalam darah pada pria perokok dan tidak perokok.<sup>11</sup> Hasil observasi *Brummit et al.* menemukan tidak adanya hubungan antara jumlah trombosit dengan merokok pada orang yang sehat.<sup>12</sup> Namun pada penelitian yang dilakukan oleh *Chao et al.* menunjukkan adanya peningkatan jumlah trombosit pada pria perokok kronis dibandingkan dengan pria yang tidak merokok.<sup>13</sup> Penelitian yang dilakukan *Butkiewicz et al.* menunjukkan adanya peningkatan jumlah trombosit pada pria perokok dibanding pria yang tidak merokok walaupun secara statistik tidak signifikan.<sup>8</sup>

*Thrombopoietin* (TPO) merupakan faktor pertumbuhan yang esensial dalam proliferasi dan maturasi megakariosit. Peningkatan produksi TPO didukung oleh limpa dan sumsum tulang.<sup>14</sup> Konsentrasi TPO pada perokok lebih rendah daripada orang yang tidak merokok, namun menurunnya konsentrasi TPO ini tidak merefleksikan gangguan pada trombositopoiesis. Hal ini menunjukkan tingginya nilai *reticulated platelets* yang mengindikasikan percepatan restorasi platelet dan meningkatnya *platelet turnover*.<sup>8</sup>

Penelitian terdahulu dilaporkan bahwa NO endogen dan eksogen dapat menginduksi apoptosis pada megakariosit. Inhibisi dan tidak adanya *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) yang merupakan derivat dari NO akan menurunkan produksi trombosit dan berkurangnya trombosit dalam sirkulasi.<sup>15</sup>

*Tumor Necrosis Factor  $\alpha$*  (TNF  $\alpha$ ) merupakan mediator proinflamasi yang diinduksi oleh NO dari asap tembakau. TNF  $\alpha$  dan interferon yang lain dapat

menstimulasi ataupun menghambat trombositopoesis tergantung adanya sinyal lain. Regulator negatif dalam trombositopoesis antara lain Interleukin 4 (IL- 4) dan PF-4.<sup>14</sup>

Hasil pemeriksaan 17 ekstrak tanaman yang digunakan sebagai tanaman obat Indian menunjukkan adanya kemungkinan efek pada regulasi NO dengan menggunakan *sodium nitroprusside* sebagai donor NO *in vitro*, *Morinda citrifolia* menunjukkan NO *scavenging* yang signifikan.<sup>16</sup> *Morinda citrifolia* biasa digunakan sebagai minuman dalam bentuk jus, salah satu jus yang ada di pasaran yang digunakan adalah *Tahitian Noni Juice* (TNJ).

Menurut hasil penelitian *Hirazumi A et al*, *Morinda citrifolia* dapat menstimulasi pelepasan beberapa mediator seperti TNF  $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-12, *interferon-gamma* (IFN-gamma) dan NO namun tidak berpengaruh pada IL-2 dan mensupresi pengeluaran IL-4.<sup>17</sup> Berdasarkan penelitian University of Hawaii, mengkudu dapat meningkatkan produksi NO dan mendorong pembukaan pembuluh darah yang menyempit.<sup>18</sup>

Pengaruh rokok terhadap nilai hitung trombosit dan adanya bahan kandungan antioksidan dalam jus mengkudu (*Morinda citrifolia*) masih menjadi kontroversi sehingga mendorong peneliti untuk mengetahui pengaruh rokok terhadap trombosit dan pengaruh jus mengkudu terhadap perubahan jumlah trombosit pada perokok.

## **METODE DAN CARA KERJA**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *the post test only-control group*, yang menggunakan hewan coba sebagai obyek penelitian. Sampel penelitian adalah 20 ekor tikus wistar jantan, umur 15 minggu, dengan berat 180-220 gram. Sampel dibagi menjadi 4 kelompok percobaan secara acak. Adapun pembagian kelompok perlakuan adalah sebagai berikut:

K : Kontrol, tikus wistar diberi pakan standard, dan paparan asap rokok kretek dua kali dalam sehari, pagi dan sore selama 30 hari, tanpa pemberian jus mengkudu.

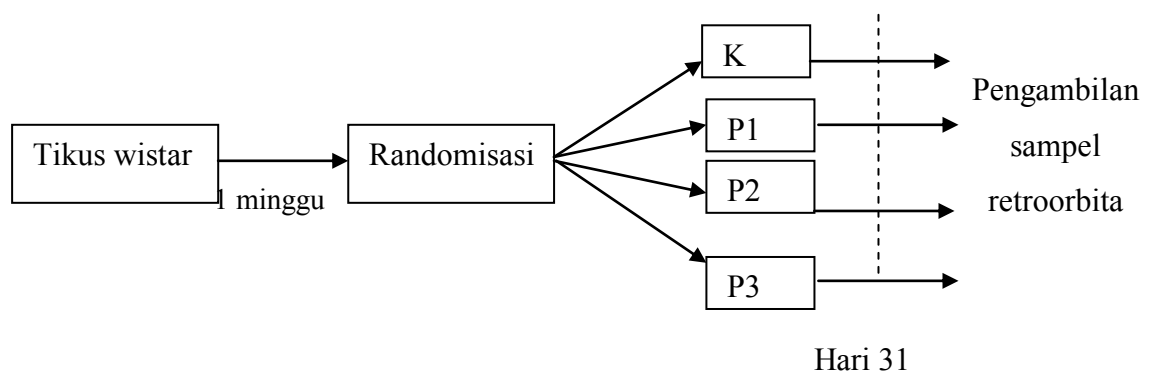
P1 : Perlakuan 1, tikus wistar diberi pakan standard, diberi paparan asap rokok kretek dua kali dalam sehari, pagi dan sore selama 30 hari. 30 menit setelah diberi paparan asap rokok dilakukan pemberian jus mengkudu dengan dosis 1 ml/hari melalui sonde.

P2 : Perlakuan 2, tikus wistar diberi pakan standard, diberi paparan asap rokok, kretek dua kali dalam sehari, pagi dan sore selama 30 hari. 30 menit setelah diberi paparan asap rokok dilakukan pemberian jus mengkudu dengan dosis 1 ml/hari melalui sonde.

P3 : Perlakuan 3, tikus wistar diberi pakan standard, diberi paparan asap rokok kretek dua kali dalam sehari, pagi dan sore selama 30 hari. 30 menit setelah diberi paparan asap rokok dilakukan pemberian jus mengkudu dengan dosis 1 ml/hari melalui sonde.



Pemberian jus mengkudu adalah pemberian *Tahitian Noni Juice* (TNJ) atau jus mengkudu melalui sonde yang diberikan 30 menit setelah diberi paparan asap rokok kretek tanpa filter 2 batang dalam sehari, pada jam 09.00 dan jam 15.00. Perlakuan selama 30 hari dengan dosis jus mengkudu; pada kelompok 1 sejumlah 1 ml/hari; kelompok 2 sejumlah 2 ml/hari; kelompok 3 sejumlah 4 ml / hari. Jumlah trombosit adalah trombosit dalam cairan darah retroorbita yang diukur menggunakan Hema analyzer pada hari ke-31 dilakukan oleh peneliti dan dibantu analis yang berpengalaman di Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang.

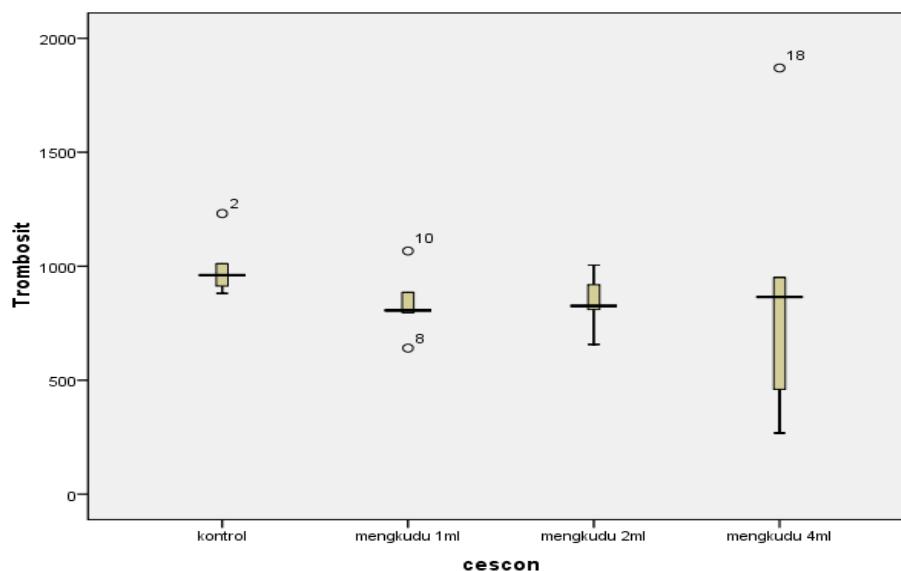


Analisis data menampilkan nilai rerata dan simpang baku dari variabel tergantung produksi trombosit, hasil ditampilkan dalam Box-Plot. Uji normalitas menggunakan uji *Shapiro Wilks*. Data yang terdistribusi normal dilakukan uji *One Way Anova* dan tidak dilanjutkan *post hoc test Bonferroni* karena nilai signifikansi  $p > 0,05$ . Analisa data dilakukan dengan *software SPSS Ver. 16.0 for Windows*.

## HASIL

Tabel 1. Hasil Pengukuran Jumlah Trombosit pada Tiap Kelompok ( dalam  $10^3$ )

Kelompok percobaan	N	Mean	SD
Kontrol	5	999,40	138,502
Perlakuan 1	5	839,20	155,046
Perlakuan 2	5	843,40	130,378
Perlakuan 3	5	882,60	619,705



Dari tabel 1 diperoleh data rerata jumlah trombosit kelompok kontrol (999,40+138,502) lebih tinggi dibanding kelompok perlakuan 3 atau yang diberi mengkudu 4ml/hari (882,60+619,705). Kelompok perlakuan 2 atau yang diberi mengkudu 2ml/hari (843,40+130,378) memiliki rerata lebih rendah dari kelompok

kontrol (999,40+138,502). Kelompok perlakuan 1 atau yang diberi mengkudu 1ml/hari (839,20+155,046) mempunyai rerata paling rendah dibanding seluruh kelompok.

Uji normalitas terhadap data dengan uji *Shaphiro-Wilk* diperoleh hasil bahwa data berdistribusi normal. Hasil uji homogenitas varian dari data yang ada (*Levene Test*) diperoleh data dengan varian yang homogen ( $p>0,05$ ). Karena distribusi data normal dan varian homogen ( $p>0,05$ ), maka dilanjutkan dengan uji statistik parametrik *one way Anova*. Hasil dari uji statistik *one way Anova* didapatkan nilai  $p=0,859$  ( $p>0,05$ ) sehingga dapat disimpulkan perbandingan antar kelompok penelitian tidak bermakna secara statistik.

## **PEMBAHASAN**

Hasil penelitian ini didapat bahwa rerata jumlah trombosit pada kelompok yang diberi mengkudu dan diet standar lebih rendah dibanding kelompok yang tidak diberi mengkudu dan hanya diberikan diet standar, hasil tersebut tidak bermakna secara statistik sehingga hipotesis penelitian ini yang menyatakan terdapat perbedaan jumlah trombosit pada tikus wistar yang diberi paparan asap rokok antara tikus yang diberi jus mengkudu dosis bertingkat dengan yang tidak diberi jus mengkudu ditolak. Meskipun penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan jumlah trombosit tikus yang diberi mengkudu dan tidak diberi mengkudu, namun jika dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Dyah Mustika Nugraheni, pada penelitian ini didapatkan nilai trombosit yang lebih tinggi.<sup>19</sup>

Jumlah trombosit yang lebih tinggi dikarenakan paparan asap rokok yang menyebabkan berbagai mekanisme terjadi seperti peningkatan konsentrasi nikotin yang memicu saraf simpatik kemudian melepaskan trombosit ke dalam sirkulasi yang distimulus oleh *alfa adrenoceptor*.<sup>10</sup> Asap rokok yang dipaparkan juga memicu proses inflamasi sehingga terjadi peningkatan kadar sitokin dan IL-6 yang memicu produksi TPO di hepar dan meningkatkan produksi trombosit.<sup>20-22</sup> TNF alfa merupakan mediator proinflamasi yang diinduksi oleh NO dari asap rokok yang dapat menstimulasi ataupun menghambat trombositopoesis.<sup>14</sup>

Hasil penelitian pengukuran produksi trombosit ini belum dapat membuktikan secara signifikan penggunaan jus mengkudu dari tumbuhan *Morinda citrifolia L* sebagai salah satu tumbuhan yang mengandung senyawa antioksidan untuk mengurangi kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh asap rokok. Meskipun pada penelitian terdahulu disebutkan bahwa pada perokok aktif yang mengkonsumsi 2 ons TNJ dengan dosis 2 kali sehari selama 30 hari dapat melindungi individu dari kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh asap tembakau.<sup>23</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Herlisa Anggraini didapatkan bahwa pemberian jus mengkudu memberikan hasil tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik terhadap produksi NO dan ROI makrofag bronchoalveoli pada tikus yang terpapar asap rokok.<sup>24</sup> NO merupakan molekul gas yang diproduksi oleh *inducible NO synthase* (iNOS) dengan cara mengubah asam amino L-arginin menjadi NO dan *citrulin*, dan bereaksi dengan Fe untuk menghambat terjadinya ribonukleotida reduktase, menyebabkan sintesa DNA terhambat dan proliferasi sel berhenti.<sup>25,26</sup> Penelitian terdahulu dilaporkan bahwa NO endogen dan eksogen

dapat menginduksi apoptosis pada megakariosit. Inhibisi dan tidak adanya *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) yang merupakan derivat dari NO akan menurunkan produksi trombosit dan berkurangnya trombosit dalam sirkulasi.<sup>15</sup>

Hipotesis yang kedua menyatakan terdapat perbedaan jumlah trombosit pada tikus wistar yang diberi paparan asap rokok antara kelompok yang diberi jus mengkudu dosis bertingkat. Dari hasil penelitian ini didapatkan perbedaan jumlah trombosit setelah diberi mengkudu dengan dosis yang berbeda namun hasilnya tidak signifikan sehingga hipotesis yang kedua juga ditolak. Diantara ketiga kelompok perlakuan P1, P2, dan P3, kelompok P1 atau yang diberi mengkudu dosis 1 ml mempunyai nilai trombosit yang paling rendah dibandingkan P2 dan P3. Kelompok P2 dan P3 berturut-turut produksi trombosit kemudian meningkat.

*Palu et al* mengatakan bahwa mengkudu meningkatkan sistem imun dengan mengaktivasi *canabinoid* (CB2) reseptor, menekan produksi sitokin IL-4 dan meningkatkan produksi IFN- $\gamma$  yang diikuti oleh aktivasi makrofag.<sup>27</sup> Menurut hasil penelitian *Hirazumi A et al*, Polisakarida dalam *Morinda citrifolia* memiliki kemampuan untuk menghambat TNF- $\alpha$  dan juga bersifat antioksidan. *Polisakarida -rich fraction*, yang dihasilkan dari jus buah mengkudu melalui presipitasi etanol, menstimulasi pelepasan beberapa mediator seperti TNF  $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-12, *interferon-gamma* (IFN-gamma) dan mensupresi pengeluaran IL-4.<sup>17</sup> IL-4 merupakan regulator negatif dalam trombositopoiesis sehingga supresi dari IL-4 memungkinkan peningkatan jumlah trombosit. Asahina mengatakan ekstrak alkohol dari morinda menghambat produksi tumor necrosis faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Ekstrak mengkudu juga dimungkinkan melepas mediator dari efektor sel

murin, termasuk TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-12, IFN- $\gamma$ , dan NO.<sup>28</sup> Menurut *Hirazumi* dan *Asahina*, mengkudu dapat menekan TNF- $\alpha$  namun juga memungkinkan melepaskan mediator TNF-  $\alpha$  sehingga hal ini memungkinkan produksi trombosit tidak dapat ditekan secara maksimal.

Berdasarkan hal tersebut di atas dimungkinkan pemberian jus mengkudu dapat mempengaruhi produksi trombosit namun pada penelitian ini hasilnya tidak signifikan. Penelitian ini memiliki keterbatasan pada metode penelitian dimana tidak dilakukan pretest sehingga tidak dapat dipastikan terdapat peningkatan jumlah trombosit, hal ini dapat diatasi dengan adanya kontrol positif dan negatif. Berdasarkan literatur yang ada dapat diketahui nilai trombosit pada penelitian ini lebih tinggi dibanding penelitian lain kemungkinan karena proses inflamasi yang terjadi dan efek mengkudu itu sendiri.

## **SIMPULAN DAN SARAN**

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa perbedaan jumlah trombosit tidak bermakna pada tikus wistar yang diberi paparan asap rokok antara tikus wistar yang diberi jus mengkudu dosis bertingkat dengan yang tidak diberi jus mengkudu maupun antara kelompok yang diberi jus mengkudu dosis bertingkat. Peneliti menyarankan agar dilakukan penelitian pendahuluan produksi trombosit sebelum diberi mengkudu dan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh pemberian jus mengkudu dalam variasi waktu dan dosis berbeda serta jumlah sampel yang lebih banyak dan waktu perlakuan yang lebih lama sehingga dapat diperoleh dosis optimal dan efek yang adekuat terhadap produksi trombosit secara bermakna.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Ucapan terima kasih disampaikan kepada dr. Akhmad Ismail, Msi. Med dan dr. Neni Susilaningsih, M.Si selaku dosen pembimbing, serta Herlisa Anggraini, SKM, atas kerja sama dan segala bantuannya kepada penulis selama melaksanakan penelitian hingga selesai.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Smoking cessation [Internet]. London: BMJ; 2011 [updated 2011 Jun 15; cited 2011 Nov 16]. Available from:  
<http://bestpractice.bmj.com/bestpractice/monograph/411/basics/epidemiology.html>
2. Gondodiputro S. Bahaya tembakau dan bentuk-bentuk sediaan tembakau. Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran. Bandung. 2007;1-2, 9-112.
3. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2005.
4. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans and their Supplements: A complete list. Tobacco Smoking and Tobacco Smoke Volume 83;2002.
5. Epidemiologi rokok. [Internet] Himapid FKM Unhas; 2007 [updated 2007 Des 22; cited 2011 Nov 16]. Available from:  
<http://himapid.blogspot.com/2007/12/epidemiologi-rokok.html>
6. Tirtosastro S, Murdiyati AS. Kandungan Kimia Tembakau dan Rokok. Buletin Tanaman Tembakau, Serat & Minyak Industri. 2010;2(1):33–43.
7. Muhammad I. Efek Antioksidan Vitamin C Terhadap Tikus (*Rattus norvegicus* L) Jantan Akibat Pemaparan Asap Rokok[dissertation]. Bandung; 2009.
8. Butkiewicz AM, Kemon-Chetnik I, Dymicka-Piekarska V, Matowicka-Karna J, Kemon H, Radziwon P. Does smoking affect thrombocytopoiesis and platelet activation in women and men? *Adv Med Sci*. 2006;51:123-6.
9. Zevin S, Saunders S, Gourlay SG, Peyton J, Benowitz NL. Cardiovascular effects of carbon monoxide and cigarette smoking. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38:1633-1638.
10. Mundal HH, Hjemdahl P, Gjesdal K. Acute effects of low dose nicotine gum on platelet function in non-smoking hypertensive and normotensive men. *Eur J Clin Pharmacol*. 1995;47:411-416.
11. Suwansaksri J, Wiwanitkit V, Soogarun S. Effect of smoking on platelet count and platelet parameters: an observation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2004; 10: 287-8.



12. Brumit DR, Barker HF. The determination of a reference range for new platelet parameters produced by the Bayer ADVIA TM 120 full blood count analyser. *Clin Lab Haem.* 2000; 22: 103-7.
13. Chao FC, Tullis JL, Alper CA, Glynn RJ, Silbert JE. Alteration in plasma proteins and platelet functions with aging and cigarette smoking in healthy men. *Thromb Haemost.* 1982; 47: 259-64.
14. Gugliotta G, Baccarani M. A review of the clinical and biological features of reactive thrombocytosis. *Journal of Platelets.* 2011; 2:96-99.
15. Battinelli E, Willoughby SR, Foxall T, Valeri CR, Loscalzo J. Induction of platelet formation from megakaryocytoid cells by nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(25):14458-63.
16. Jagetia GC, Baliga MS. The evaluation of nitric oxide scavenging activity of certain Indian medicinal plants in vitro: a preliminary study. *J Med Food.* 2004;7(3):343-8.
17. Hirazumi A, Furusawa E. An immunomodulatory polysaccharide-rich substance from the fruit juice of *Morinda citrifolia* (noni) with antitumour activity. *Phytother Res.* 1999;13(5):380-7.
18. Elkins R. *The Noni Revolution.* Woodland Publishing, 2002. p.116.
19. Nugraheni DM. Efek Minyak Atsiri Bawang Putih (*Allium sativum*) terhadap Jumlah Platelet pada Tikus Wistar yang Diberi Diet Kuning Telur. UNDIP 2011
20. Vannucchi AM, Barbui T. Thrombocytosis and Thrombosis. *Hematology.* 2007;(1):363-70.
21. Kaser A, Brandacher G, Steurer W, Kaser S, Offner FA, Zoller H, et al. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood J.* 2001;98: 2720-2725.
22. Mantadakis E, Tsalkidis A, Chatzimichae. Thrombocytosis in Childhood. *Indian J Pediatr.* 2008;45:669-77.
23. Ying WM, West BJ, Jensen CJ, Nowicki D, Chen S, Palu AK, Anderson G. *Morinda citrifolia* (Noni): A literature review and recent advances in Noni research. *Acta Pharmacol Sin.* 2002;23(12): 1127 -1141.
24. Anggraini H. The Effect of Noni Juice on Nitric Oxide and Reactive Oxygen Intermediate Macrophages on Mice Exposed to Cigarette Smoke[dissertation]. Semarang;2011.

25. Oca MM, Torres SH, Sanctis D, Mata A, Hernandez N, Talamo C. Skeletal muscle inflammation and nitric oxide in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2005;26:390-7.
26. Ishimura Y, Shimada H, Suematsu M, editors. Oxygen homeostasis and its dynamics. Tokyo, Japan: Springer-Verlag. 1998; 289-92.
27. Palu AK, Kim AH, West BJ, Deng S, Jensen J, White L. The effects of *Morinda citrifolia* L. (noni) on the immune system: Its molecular mechanisms of action. *Journal of Ethnopharmacology*. 2008;115:502-506.
28. Asahina AY, Ebesu JSM, Ichinotsubo D, Tongson J, Hokama Y. Effect of okadaic acid (OA) and Noni fruit extraction in the synthesis of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) by peripheral blood mononuclear (PBN) cells in vitro. *The Proceedings of the International Symposium of Ciguatera and Marine Natural Products*; 1994. p.197-205.